

氏名	植 木 雅 志
学 位 の 種 類	博 上 (理 学)
学 位 記 番 号	第3364号
学位授与年月日	平成9年12月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当者
学 位 論 文 名	放線菌 <i>Streptomyces</i> sp. 517-02の新規生理活性代謝産物に関する研究 (Studies on novel bioactive metabolites from <i>Streptomyces</i> sp. 517-02)
論文審査委員	主 査 教 授 谷口 誠 副主査 教 授 南浦 能至 副主査 助教授 田中 俊雄

論 文 内 容 の 要 旨

土壌より分離した約2000株の放線菌及び糸状菌を対象にして菌体内抗生物質生産菌の検索を行った。その結果、放線菌517-02株は強力な抗真菌性物質をその菌体内に著量生産・蓄積することが見いだされた。本菌株は形態学的特徴、培養性状、糖質化性をはじめとする生理学的性質などから、文献未記載の*Streptomyces*属菌の一株であると同定され、*Streptomyces* sp. 517-02と命名された。

その菌体のアセトン抽出液より、種々の有機溶媒による分画やシリカゲルカラムクロマトなどを経て、新規ベンゾキサゾールUK-1、新規ジラクトンUK-2A～D及びUK-3Aがいずれも無色針状結晶として得られた。

UK-1に抗菌活性はなかったが、UK-1のアルカリ加水分解物Demethyl UK-1には数種の細菌に対する抗菌活性が認められた。この抗菌作用は呼吸阻害作用に起因するものであると思われる。また、UK-1のメチル誘導体Methyl UK-1は細菌のみならず酵母や糸状菌に有効であった。その抗真菌作用は細胞壁の合成を阻害することによるものと思われる。

UK-2A～Dは極めて薄い濃度で真菌類に対して広く有効であった。その作用に比べてUK-3Aの抗真菌作用は活性ではやや劣ったが、スペクトラムは同様に広がった。酵母より分離したミトコンドリアを用いた実験から、それらジラクトンの作用は、構造類似体アンチマイシンと同様、ミトコンドリアの電子伝達鎖の複合体Ⅲにおける電子伝達の阻害であることがわかった。動物培養細胞に対しては、アンチマイシンは低濃度で細胞毒性を示すが、UK-2A～D及びUK-3Aはそのような作用をほとんど示さなかった。興味深いことに、ラット肝由来のミトコンドリアに対しては、アンチマイシンと同様、それら化合物に複合体Ⅲにおける電子伝達の阻害作用が認められた。これらのことから、動物細胞には、真菌細胞には存在しない、UK-2A～D及びUK-3Aの耐性機構が存在するのではないかと思われる。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

近年、真菌類による感染症が増加しており、抗真菌性物質の種類が少ないだけに深刻な問題になっている。とくに、動物細胞に対して毒性を示さず、真菌類に対してのみ抗生作用を示す物質が渴望されている。また、そのような物質の作用機作研究は真菌細胞に特異的に備わっている未知の機構の発見の糸口を与えると期待される。

著者は、土壌より分離した放線菌*Streptomyces*属より新規ベンゾキサゾールUK-1、新規ジラクトンUK-2A～DおよびUK-3Aを単離し、それらの生理活性を調べた。UK-1およびその種々誘導体はいずれも

動物培養細胞に対して毒性を示した。UK-2A～D, UK-3Aおよびそれらの構造類似体アンチマイシンAはきわめて薄い濃度で真菌類に対して抗生作用を示し、その作用は、酵母より分離したミトコンドリアを用いた実験から、ミトコンドリアの複合体Ⅲにおける電子伝達の阻害に起因すると推定した。興味深いことに、アンチマイシンAは動物培養細胞に対して毒性を示すが、UK-2A～DおよびUK-3Aは示さなかった。このように細胞毒性が相異なるにも関わらず、アンチマイシンAと同様にUK-2A～DおよびUK-3Aはラット肝由来のミトコンドリアに対して電子伝達の阻害作用を示すことから、動物細胞には真菌細胞に存在しない、UK-2A～DおよびUK-3Aの耐性機構が存在するのではないかと推察した。

以上のように、著者は本論文において、放線菌の1株より得られたいくつかの新規2次代謝産物の生理活性を明らかにした。とりわけ、それらの示す真菌特異的な抗生作用に関する詳細な研究から、真菌細胞に特有の未知機構が備わっていることを指摘した。よって、本論文は微生物化学の研究分野に寄与するところ大であり、博士（理学）の学位授与に値するものと審査した。